Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr.med.H.-G. Lenard

"Theophyllin - Möglichkeiten und Grenzen der adaptiven Kontrolle von Dosierungsschemata"+

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wilhelm Stutzinger

1985

+ Gefördert mit Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr.med.H.-G. Lenard

"Theophyllin - Möglichkeiten und Grenzen der adaptiven Kontrolle von Dosierungsschemata"+

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wilhelm Stutzinger

1985

+ Gefördert mit Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Berger
Prodekan

Referent: Prof. Dr. Reinhardt

Korreferent: Prof. Dr. Trobisch

VORWORT

Die vorgelegte Dissertationsarbeit wurde von Herrn Prof. Dr. O. Richter, Institut für Landwirtschaftliche Betriebslehre, Abteilung für Angewandte Statistik und Mathematik an der Universität Bonn, vormals tätig am Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf, angeregt und gefördert.

Für die Überlassung der von ihm entwickelten Computersimulationsprogramme, die mit Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW gefördert wurden, und seine wohlwollende Beratung in allen Stadien der Arbeit gilt Herrn Prof. Dr. Richter mein besonderer Dank.

INHALT

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick

2. Problematik

2.1 Die Rolle der Plasmaspiegel

2.1.1 Elimination

2.1.2 Verteilungsvolumina

2.2 Kompartimente

2.2.1 Mathematische Grundlagen des Kompartimentmodells

2.2.1.1 Linearität

2.2.2 Ein-Kompartiment-Modell

2.2.3 Multiple Applikation

3. Der therapeutische Bereich

4. Computersimulation

4.1 Fragestellung

5. Ergebnisse

5.1 Populationsdosierungsschemata

5.1.1 Erwachsene

5.1.2 Kinder

5.2 Optimale Dosierungen für Subpopulationen

5.2.1 Erwachsene

5.2.2 Kinder

5.3 Möglichkeiten der adaptiven Kontrolle an ausgewählten Beispielen

6. Diskussion

7. Zusammenfassung

8. Literaturhinweise

1. EINLEITUNG

1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK

Vor fast genau einem Jahrhundert, im Jahre 1885, wurde durch A. Kossel das Theophyllin durch Isolierung der Substanz aus den Blättern des Teestrauches entdeckt.

Fünfzehn Jahre später gelang W. Traube erstmals die Synthese des Theophyllins und nach Aufklärung der Purinstruktur durch E. Fischer 1905, wurde 1907 die Struktur des Theophyllins als 1,3-Dimethylxanthin ermittelt und im gleichen Jahr von P. Grüter das wasserlösliche und besser verträgliche Theophyllin-Äthylendiamin synthetisiert.

In die allgemeine klinische Therapie wurde das Theophyllin jedoch erst fast dreißig Jahre später eingeführt, obwohl bereits in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts von den Amerikanern Macht und Ting die ersten Berichte über die bronchospasmolytische Wirkung dieser Substanz veröffentlicht wurden (zitiert nach Ahrens, 1978).

Unabhängig von diesen Untersuchungen veröffentlichte Hirsch 1922 seine Arbeit über die klinische Anwendung des Theophyllins bei Asthmatikern und demonstrierte die Wirkung an zwei Patienten.

Die Untersuchungen wurden von der Fachwelt jedoch kaum beachtet, und erst 1937 wurde die theophyllininduzierte Bronchospasmolyse von Herrmann, Greene und Aynesworth wiederentdeckt, die in ihrer Arbeit die Therapiemöglichkeit adrenalinresistenter Asthmaattacken mit Theophyllin beschrieben. Die breite Resonanz dieser Beobachtungen bewirkte die Einführung des Theophyllins als Standardtherapeutikum für die Therapie des Asthma bronchiale (May).

Es folgten die spektrophotometrische Theophyllinbestimmungsmethode (Schack und Waxler), modifiziert durch die Gaschromatographie, die Hochdruckflüssigkeitsgaschromatographie sowie die Plasmaspiegelkonzentrationsbestimmung des Theophyllins durch Radioimmunoassays (Cook et al.).

2. PROBLEMATIK

2.1 DIE ROLLE DER PLASMASPIEGEL

Bei vielen Medikamenten besteht eine Beziehung zwischen Plasmaspiegel und gewünschter Wirkung oder unerwünschter Nebenwirkung der Behandlung. Diese Überlegung setzt die Annahme voraus, daß die Plasmaspiegelkonzentrationen eines Medikamentes in Zusammenhang mit den pharmakodynamischen Wirkungen des betreffenden Medikamentes stehen. Somit liegt nahe, für bestimmte Medikamente aufgrund empirischer Ermittlungen Plasmaspiegelbereiche anzugeben, innerhalb derer ein optimaler therapeutischer Effekt zu erwarten ist.

Hierbei ist die untere Grenze durch die minimale Wirkkonzentration, die obere Grenze durch die toxische Konzentration des jeweiligen Pharmakons bestimmt (Dost).

Das primäre therapeutische Bestreben wird somit auf die Aufgabe reduziert, ein Dosierungsschema zu finden, bei dem sich die Plasmaspiegel innerhalb des sog. therapeutischen Fensters bewegen. Diese Theorie setzt jedoch voraus, daß die pharmakokinetischen Parameter wie Halbwertzeit, Verteilungsvolumen, Eliminations- und Absorptionskonstante sowie die Bioverfügbarkeit der Substanz bekannt sind (Gladtke).

Sind diese Bedingungen erfüllt, kann man für viele Pharmaka Konzentrationsverläufe mit Hilfe der linearen pharmakokinetischen Theorie vorausberechnen. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß bei vielen Medikamenten beträchtliche Unterschiede zwischen pharmakokinetischem Verhalten innerhalb einer Population und des jeweiligen Individuums bestehen können. Ist die interindividuelle Variabilität der Parameter - wie bei Theophyllin - stark ausgeprägt, versagt oftmals die Therapie anhand empirisch ermittelter Populationsdosierungsschemata, so daß es nötig ist, individuell optimierte Dosierungsrichtlinien zu erstellen (Aranda et al.).

Die vorliegende Arbeit versucht, diese Problematik am Beispiel des Theophyllins zu verdeutlichen, da gerade bei diesem in der Therapie des Asthma bronchiale und anderer obstruktiver Lungenerkrankungen vielfältig angewandten Medikament der Therapeut oftmals mit nicht vorauskalkulierbaren Plasmaspiegelschwankungen und den daraus resultierenden Konsequenzen einer Unter- bzw. Überdosierung zu rechnen hat (Richter).

Dosierungsempfehlungen im klassischen Sinne, bezogen auf Körpergewicht oder Körperoberfläche des Patienten, ermöglichen eine optimale Dosierung nur für eine begrenzte, in ihrer Pharmakokinetik homogene Population, so daß die Möglichkeit, den von vielen Autoren als optimal betrachteten therapeutischen Bereich von 8-2oug/ml (Roser et al.) nicht zu erreichen oder gar zu überschreiten, beim Beginn jeder Therapie zu berücksichtigen ist. Dies gilt für Theophyllin insbesondere innerhalb der Neonatalperiode und des ersten Lebensjahres, weil gerade während dieser Altersphase die interindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter zu beträchtlichen Abweichungen von den Durchschnittswerten der Population führen können (Aranda, Turmen et al.).

Betrachtet man darüber hinaus noch die besondere Situation frühgeborener Kinder, deren pharmakokinetisches Verhalten sich ohne Blutspiegelmessungen und klinische Kontrolle der Wirkung fast ausnahmslos einer Kalkulation entzieht, erscheint es zwingend, praktikable Methoden zur Erstellung indivdueller Dosierungsschemata zu entwickeln, die bei geringer invasiver Belastung des Patienten dennoch zu verwertbaren Aussagen über sein pharmakokinetisches Verhalten und somit zu einer kontrollierten, gezielten und effektiven Pharmakotherapie führen.

2.1.1 DIE ELIMINATIONSHALBWERTZEIT

Die Eliminationshalbwertzeit des Theophyllins unterliegt in den verschiedenen Altersklassen starken interindividuellen Schwankungen, die unmittelbare Konsequenzen für das Verhalten des Therapeuten bedingen. Rückgriffe auf empirisch ermittelte Daten größerer Populationen sind zwar möglich, entbinden den Arzt jedoch nicht von der Notwendigkeit, unter Berücksichtigung der Situation des einzelnen Patienten, individuelle Therapiekonzepte zu entwickeln. Da generelle Therapie- bzw. Dosierungsvorschriften auf Grund der geringen therapeutischen Breite des Theophyllins, die zudem noch von verschiedenen Autoren unterschiedlich interpretiert wird, nicht empfohlen werden können, scheint zunächst eine Beurteilung des pharmakokinetischen Verhaltens von Patienten verschiedener Altersgruppen nötig (Bell, Bautroy, Giacoia).

UNIV. LEIPZIG BIBL.

Es sollte differenziert werden zwischen

Frühgeborenen,

Neugeborenen und Säuglingen,

Kindern und Jugendlichen

sowie Erwachsenen.

Die folgenden Betrachtungen gelten nur, sofern nicht bestimmte Faktoren die Metabolisation des Theophyllins verändern. Hier sind cardiale, hepatische und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zu erwähnen, die zu einer verzögerten Theophyllinmetabolisation führen können. Bei kongestiven Herzerkrankungen und akutem Rechtsherzversagen ist mit einer deutlichen Verringerung der Clearance und somit einer verlängerten Halbwertzeit zu rechnen (Ginchansky, Hendeles, Weinberger). Die genaue Ätiologie dieser Veränderungen ist bisher nicht bekannt, doch wird vermutet, daß dies durch die Kombination von Hypoxämie, portalem Stau, veränderter blutzirkulatorischer Größen und modifizierter Theophyllindistribution im Gesamtorganismus verursacht wird (Ogilvie). Ähnliches gilt für chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, die ebenfalls zur Reduktion der Clearance führen (Jenne, Mitenko, Weinberger).

Hepatische Erkrankungen (Lebercirrhose) verzögern den Abbau des Theophyllins wahrscheinlich durch eine herabgesetzte Enzymaktiviät der Lebermicrosomenfraktion und eine reduzierte Proteinbindung (Hilligoss, Piafsky, Jenne, Weinberger).

Neben den o.g. Prozessen führen auch exogene Faktoren, wie Ernährungsgewohnheiten, Rauchverhalten und zusätzliche Medikation zu Normabweichungen der Eliminationshalbwertzeit.

Adipositas bewirkt im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten eine Verkleinerung des Verteilungsvolumens mit einer gering erhöhten Halbwertzeit (Ogilvie).

Rauchen fördert die Metabolisation des Theophyllins, nach längerer Nicotinkarenz nähern sich die Werte für die Halbwertzeit jedoch wieder denen von Nichtrauchern, so daß vermutet werden kann, daß diese Änderungen durch eine reversible, nicotininduzierte Enzymstimulation der Leber entstehen (Powell, Ogilvie).

Bei den Arzneimittelinteraktionen finden sich Wechselwirkungen mit Barbituraten und Antibiotika, wobei Barbiturate die Halbwertzeit verkürzen, während Erythromycin als Antibioticum zu einer Verminderung der Clearance führt. Für die Barbiturate können die Veränderungen durch Annahme einer Enzyminduktion in der Leber erklärt werden, bei den Antibiotika ist der Mechanismus noch ungeklärt.

Betrachtet man jetzt zunächst die Gruppe der Erwachsenen, beträgt die durchschnittliche Eliminationshalbwertzeit für Theophyllin ca. 4 - 8 Stunden (Jenne, Jonkman, Mitenko, Weinberger).

Trotz dieser Schwankungen kann man im Mittel von einer relativ konstanten Eliminationsdauer ausgehen.

In der Gruppe der Frühgeborenen befindet sich eine beträchtliche Veränderung der Halbwertzeiten. Kurz nach der Geburt können Werte bis zu 57 Stunden erreicht werden (Aranda), während im Mittel die Werte zwischen 20 - 30 Stunden schwanken (Aranda, Giavoia, Neese, Latini).

Die interindividuelle Variabilität erstreckt sich über bis zu 40 Stunden (Aranda, Neese, Giacoia).

Für dieses Verhalten scheint wiederum die noch nicht ausgereifte Leberfunktion und deren Fähigkeit zur Biotransformation verantwortlich zu sein.

Bei reifen Neugeborenen und Säuglingen sinken die Werte nach ca. 6 Monaten auf das Schulkinder- bzw. Erwachsenenniveau ab, um sich dann im Kindes- und Jugendalter im Bereich von 3 - 6 Stunden einzupegeln (Aranda).

2.1.2 DAS VERTEILUNGSVOLUMEN

Betrachtet man unter den erwähnten Prämissen der vorhergehenden Ausführungen das Verteilungsvolumen in Relation zum Alter, zeigt sich eine ähnliche, jedoch nicht derart ausgeprägte Tendenz wie bei der Eliminationshalbwertzeit.

In der Altersgruppe von Patienten jenseits des ersten Lebensjahres ist das Verteilungsvolumen unabhängig von Alter, Geschlecht und Lebensgewohnheiten (Aranda, Giacoia)

Allerdings müssen folgende Ausnahmen berücksichtigt werden

Bei normalgewichtigen Erwachsenen beträgt das Verteilungsvolumen im Durchschnitt 0.5l/kg. Adipöse Patienten verfügen über ein reduziertes Verteilungsvolumen für Theophyllin, ein Aspekt, der durch die schlechte Distribution des Theophyllins im Fettgewebe erklärt werden kann.

Ferner weist das Verteilungsvolumen bei Frühgeborenen kurz nach der Geburt recht hohe Werte auf (größer als 2l/kg) und fällt innerhalb der ersten Lebensmonate auf Werte um 0.5l/kg ab (Aranda, Giacoia, Latini, Jenne), um sich im weiteren Verlauf auf dem Niveau der Erwachsenenwerte einzupegeln (Rosen).

Dieses Verhalten läßt sich durch zwei Annahmen erklären:

Bei Frühgeborenen ist der Anteil des Körperwassers am Gesamtgewicht sehr hoch. Innerhalb der ersten Lebensmonate reduziert sich der Anteil des Körperwassers, während der Anteil des Fettgewebes am Gesamtgewicht steigt (Ogilvie).

Hieraus resultiert eine Verringerung des Verteilungsvolumens, die analog zum Verhalten adipöser Patienten erklärt werden kann. Andere Autoren sehen in der verminderten Theophyllin-Proteinbindungskapazität im Kindesalter, die durch die noch mangelhafte Synthesefähigkeit der Leber bedingt ist, die Ursache dieses Verhaltens (Aranda). Diese Theorie wird durch Beobachtungen an lebercirrhotischen Patienten erhärtet, deren Verteilungsvolumen ebenfalls vergrößert ist (Piafsky).

Es ist evident, daß aus der Altersabhängigkeit der Parameter Halbwertzeit und Verteilungsvolumen auch eine altersadaptierte Dosierung resultieren muß (Chrzanowski).

Mit wachsendem Lebensalter werden höhere Dosen benötigt, um das Konzentrationsprofil innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten. Hierbei überlagern sich zwei entgegengerichtete Effekte: Die Verkürzung der Eliminationshalbwertzeit erfordert höhere Dosen, der Abfall des Verteilungsvolumens geringere Dosen, letztlich überwiegt jedoch der Einfluß der Halbwertzeit.

2.2 VERTEILUNGSRÄUME UND KOMPARTIMENTE

Jede Applikation eines Fremdstoffes bewirkt eine Veränderung im Fließgleichgewicht des Organismus, bedingt durch die Verteilung der Substanz im komplexen System des menschlichen Körpers.

Unabhängig von der Zuführungsart der Substanz durch orale Aufnahme, Resorption aus intramusculären oder subcutanen Depots, intravenöser Injektion oder Inhalation erfolgt zunächst eine Aufnahme des betreffenden Stoffes durch das Blut. Aus dem Kreislauf erfolgt anschließend die Distribution der Substanz durch einfache Diffusion bzw. in geringerem Umfang mittels aktiven Transportes durch Membranen in die verschiedenen Verteilungsräume des Organismus, die sog. Kompartimente. Diese Kompartimente können realer als auch fiktiver Natur sein. Grob lassen sich drei Flüssigkeitskompartimente unterscheiden, ein intravasales Kompartiment, ein interstitielles sowie ein intrazelluläres Kompartiment.

Man kann annehmen, daß die Wirkung eines Medikamentes von der Pharmakonkonzentration in den jeweiligen Kompartimenten bzw. dem eigentlichen Wirkort in der Zelle oder an einem Zellmembranrezeptor abhängt. Damit ist zur Erhaltung der pharmakologischen Wirkung die Aufrechterhaltung einer minimalen Wirkkonzentration am Wirkort nötig (Richter, Reinhardt, Stutzinger).

Ebenso wie die Wirkung eines Medikamentes hängen auch seine Nebenwirkungen direkt von der Höhe der Pharmakonkonzentration ab.

Für die Erstellung geeigneter Dosierungsschemata muß daher sowohl die räumliche Verteilung als auch das zeitliche Konzentrationsverhalten einer Substanz berücksichtigt werden (Jacobs).

Für viele Pharmaka reichen diese Modellannahmen bereits aus, um die Verteilung und das pharmakokinetische Verhalten durch einfache Gleichungen zu beschreiben. Dabei werden die pharmakokinetischen Abläufen in parallel oder hintereinander geschalteten Kompartimenten analysiert.

Eine hinreichend genaue Beschreibung der Verteilungsvorgänge von Theophyllin ist mit dem offenen Ein- bzw. Zwei-Kompartiment-Modell möglich. Dieses Modell setzt die Annahme voraus, daß die Distribution des Theophyllins von einem zentralen Kompartiment, dem Blut, in ein peripher gelegenes, dem Gewebe, durch Transportprozesse erster Ordnung erfolgt (Mitenko et al.). Unter Vernachlässigung der schnellen ALPHA- oder Distrubitonsphase des Theophyllins und alleiniger Betrachtung der langsameren und längeren BETA-Eliminationsphase reicht das einfachere Ein-Kompartiment-Modell zur Beschreibung des pharmakokinetischen Verhaltens von Theophyllin aus (Loughnan et al.).

OFFENES EIN-KOMPARTIMENT-MODELL

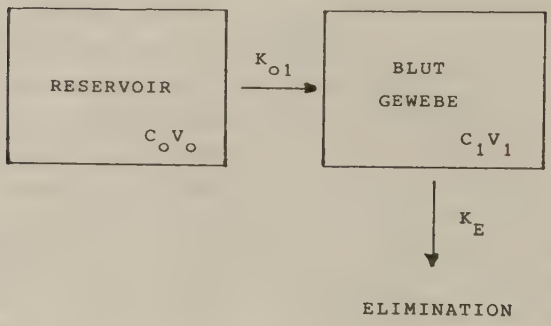

Abb. 1

OFFENES ZWEI-KOMPARTIMENT-MODELL

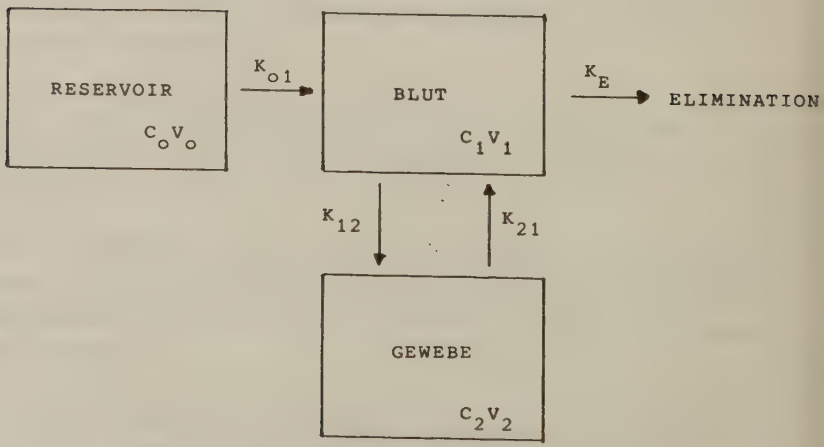

Abb. 1a

2.2.1 MATHEMATISCHE GRUNDLAGEN DES KOMPARTIMENT-MODELLS

Betrachtet man zunächst die einmalige intravenöse Applikation einer Substanz, so ist es möglich, das zeitliche Verhalten vieler Medikamente durch einen einfachen monoexponentiellen Abfall zu beschreiben:

$$y(t) = y_o e^{-k_E t}$$

Nach Logarithmierung dieser Gleichung erhält man eine lineare Beziehung zwischen ln y und der Zeit t:

$$\ln y(t) = \ln y_o - k_E t$$

Bei semilogarithmischer Auftragung von ln y(t) gegen die Zeit erhält man eine Gerade.

Für alle exponentiell abfallenden Pharmakonkonzentrationen gilt:

Die Abbaugeschwindigkeit dy/dt ist proportional der Konzentration y(t):

$$\frac{dy}{dt} = -k_E y(t)$$

Zu bedenken ist jedoch, daß dieses Modell die Initialphase von Injektion und Distribution des Pharmakons nicht berücksichtigt und von einer im Vergleich zur exponentiellen Abfallsgeschwindigkeit unendlich schnellen Verteilungsphase ausgeht. Der hierbei entstehende Fehler ist aber gering, so daß zur Beschreibung des zeitlichen Pharmakonverhaltens die Betrachtung des exponentiellen Konzentrationsabfalls ausreicht. Durch Extrapolation des Graphen des Konzentrationsverlaufes erhält man die sog. "fiktive" Anfangskonzentration y_o zum Zeitpunkt t_o und kann damit annehmen, daß der gesamte Organismus aus einem einzigen Kompartiment bestünde, dessen Volumen V sich anhand der fiktiven Anfangskonzentration y_o wie folgt berechnen läßt:

$$y_o = \frac{d}{V}$$

Daraus folgt:

$$V = \frac{d}{y_o}$$

Diese einfachen Beziehungen resultieren aus der Annahme, daß die distributiven Transportprozesse wesentlich schneller ablaufen als die Elimination des Medikamentes.

Ferner läßt sich aus dem exponentiellen Abfall der Konzentrationskurve ein wichtiger Eliminationsparameter, die Halbwertzeit, ableiten:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_E}$$

Dieser Parameter beschreibt diejenige Zeit, in der die Konzentration des Pharmakons auf die Hälfte abgesunken ist.

Darüber hinaus läßt sich eine weitere wichtige Größe, die Clearance, ableiten:

$$Cl = k_E V$$

Die Clearance ist dasjenige gedachte Volumen, das in einer bestimmten Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird.

Mittels Bestimmung von Halbwertzeit und Verteilungsvolumen lassen sich für intravenöse Applikationen die pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz ermitteln. Es ist evident, daß hieraus direkte Rückschlüsse auf die Dosierung der Substanz möglich sind:

Größere Verteilungsvolumina erfordern höhere Dosen, kürzere Halbwertzeiten kürzere Dosierungsintervalle, um einen bestimmten therapeutischen Konzentrationsbereich einhalten zu können.

Komplexer werden die pharmakokinetischen Zusammenhänge, wenn die Zeitdauer der Verteilungsphase eines Medikamentes vom intravasalen in den extravasalen Raum sich der Dauer der Eliminationsphase annähert. Dann können zwei Abläufe unterschieden werden, eine schnelle ALPHA- oder Distributionsphase mit einem schnellen Abfall, der auf der Verteilung der Substanz im Extravasalraum beruht, und eine zweite, langsamere Phase, die BETA- oder Eliminationsphase, die beginnt, wenn ein steady-state-Verhalten zwischen intra- und extravasalem Kompartiment eingetreten ist, d.h. die Transportprozesse im Gleichgewicht stehen.

Bei semilogarithmischer Darstellung dieses Verhaltes erhält man keine Gerade mehr, vielmehr lassen sich asymptotisch eine Gerade für den Anfangsteil (Distribution) und den Endteil (Elimination) erkennen.

Der entsprechende Kurvenverlauf läßt sich biexponentiell als Summe zweier e-Funktionen beschreiben:

$$y(t) = A\, e^{-k_1 t} + B\, e^{-k_2 t}$$

Dabei sind k_1 und k_2 die den Abfall der ALPHA- und BETA-Phase bestimmenden Zeitkonstanten, die eine Differenzierung zwischem dem intra- und extravasalen Raum bei einem Zweikompartimentmodell ermöglichen.

2.2.1.1 LINEARITÄT

Die im folgenden vorgenommenen Betrachtungen der Kompartimentmodelle erstrecken sich ausschließlich auf lineare kinetische Modelle, d.h., sämtliche Transportprozesse sind proportional der bereits vorhandenen Substanzmenge oder deren Konzentrationsdifferenzen, so ist z.B. die Eliminationsgeschwindigkeit proportional der Konzentration im Kompartiment Blut/Gewebe, was dazu führt, daß auch bei Langzeitdosierungen eine bestimmte Maximalkonzentration nicht überschritten werden kann. Diese Linearitätsbedingungen sind jedoch nur innerhalb enger Konzentrationsbereiche gewährt, da bei der Metabolisation vieler Pharmaka Leberenzyme mitwirken, die bei einer bestimmten Grenzkonzentration gesättigt sind und damit die Abbaugeschwindigkeit eines Medikamentes limitieren.

Bei dieser kapazitätsgebundenen Elimination findet bei multipler Applikation eine Akkumulation des Pharmakons statt.

2.2.2 DAS EINKOMPARTIMENTMODELL

Nach oraler Applikation eines Pharmakons wird die Konzentration im Kompartiment Blut/Gewebe durch die gleichzeitig ablaufenden Vorgänge von Invasion und Elimination bestimmt (s. Abb.).

Gleichzeitig mit der gastrointestinalen Absorption der Substanz findet bereits ihre Elimination statt. Mathematisch läßt sich dieses Phänomen durch gekoppelte Massenbilanzgleichungen darstellen, wobei m_1 die Pharmakonmenge im gastrointestinalen Trakt und m_2 die Pharmakonmenge im Kompartiment Blut/Gewebe kennzeichnet.

Linearität vorausgesetzt, gilt:

$$\frac{dm_1}{dt} = -k_a m_1$$

und

$$\frac{dm_2}{dt} = k_a m_1 - k_E m_2,$$

wobei die erste Gleichung die Annahme der Substanzmenge im gastrointestinalen Trakt beschreibt, während die zweite Gleichung die Massenbilanzgleichung für das Blut/Gewebskompartiment darstellt.

Es überlagern sich zwei entgegengesetzte Effekte: Die aus dem Magen-Darm-Trakt mit der Absorptionskonstante k_a vom Kompartiment Blut/Gewebe resorbierte Masse m_1 wird gleichzeitig aus diesem Kompartiment mit der Eliminationskonstante k_E eliminiert. Für die Lösung dieses Gleichungssystems ist es nötig, Randbedingungen festzulegen, und zwar:

$$m_1(t=0) = d$$

und

$$m_2(t=0) = 0$$

Als Lösung dieser Massenbilanzgleichung erhält man die sog. Bateman-Funktion:

$$m_2(t) = \frac{d\, k_a}{k_a - k_E} \left(e^{-k_E t} - e^{-k_a t} \right)$$

Dividiert man diese Funktion durch das entsprechende Verteilungsvolumen, erhält man den Konzentrationsverlauf:

$$y(t) = \frac{m_2(t)}{V}$$

BATEMAN-FUNKTION

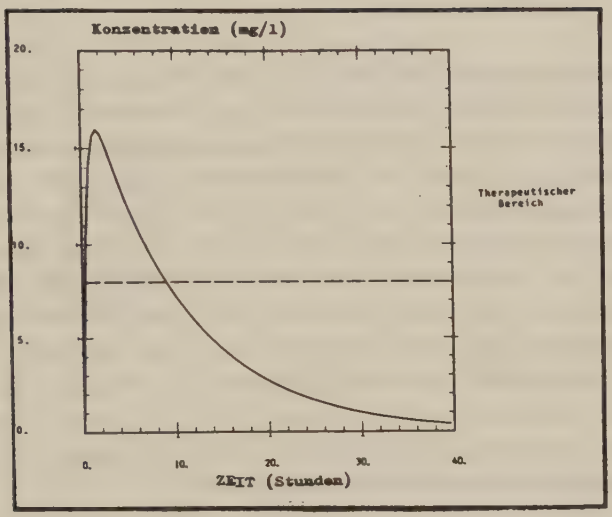

Abb. 2

Diese Kurve strebt asymptotisch gegen Null für t gegen Unendlich und hat ein Maximum an der Stelle

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_E} \ln \frac{k_a}{k_E}$$

Aus dieser Funktion wird ersichtlich, daß die Absorptionskonstante k_a sowohl für die Höhe als auch den Zeitpunkt des Maximums der Kurve verantwortlich ist.

Kleine Absorptionskonstanten bewirken einen flachen Anstieg des Konzentrationsverlaufes und ein spätes Erreichen des Konzentrationsminimums.

Neben interindividuellen Schwankungen hängt die Größe der Absorptionskonstanten auch von der galenischen Zubereitung des Medikamentes ab; Retardpräparate ermöglichen bei niedriger Absorptionsrate die Aufrechterhaltung einer bestimmten Konzentration über längere Zeit, bedürfen aber einer hohen Initialdosis, um bereits zu Therapiebeginn innerhalb des therapeutischen Bereiches zu liegen. Reduziert man bei einmaliger Applikation eines Medikamentes ausschließlich die Absorptionskonstante und behält alle anderen pharmakokinetischen Parameter einschließlich der Dosis bei, kann es möglich werden, daß die untere therapeutische Grenzkonzentration nicht überschritten wird und keine pharmakologische Wirkung eintritt.

Bei erhöhter Absorptionskonstante wird zwar der therapeutische Bereich schnell erreicht, doch ebenso schnell fällt das Konzentrationsprofil wieder ab.

Diese Beobachtungen verdeutlichen, daß für die pharmakologische Wirkung einer Substanz nicht die absolute Höhe der applizierten Dosis, sondern vielmehr der zeitliche Konzentrationsverlauf entscheidend ist.

Bei kontinuierlicher Infusion erhält man für das Einkompartimentmodell die Massenbilanzgleichung

$$\frac{dm}{dt} = v - k_E m$$

mit der Randbedingung

$$m(t=0) = 0$$

und der Lösung

$$m(t) = \frac{v}{k_E} (1 - e^{-k_E t}).$$

Nach Division durch das Verteilungsvolumen ergibt sich

$$y(t) = \frac{m(t)}{V}$$

Die Konzentration nähert sich asymptotisch dem konstanten Wert v/Vk_E. Bei Abbruch der Infusion erfolgt ein exponentieller Abfall der Konzentration.

2.2.3 KONZENTRATIONSVERLÄUFE BEI MULTIPLEN APPLIKATIONEN

Aus den vorausgehenden Betrachtungen bei Einzelgaben eines Pharmakons lassen sich auch die Blutspiegelverläufe bei multiplen Applikationen darstellen, da man die wiederholte Gabe eines Medikamentes als Überlagerung zeitlich verschobener Konzentrationsverläufe einer Einzeldosis beschreiben kann. Die Blutspiegelverläufe erhält man graphisch durch Superposition der zeitlich verzögerten Bateman-Funktionen der Einzeldosen:

$$\frac{dk_a}{V(k_a-k_E)} \left(e^{-k_E t} - e^{-k_a t}\right), \qquad t \leq \tau$$

$$y(t) = \frac{dk_a}{V(k_a-k_E)} \left(\left(e^{-k_E t} - e^{-k_a t}\right) + \left(e^{-k_E (t-\tau)} - e^{-k_a (t-\tau)}\right) \right), \qquad t \geq \tau$$

Nach kurzer Zeit ändert sich der Konzentrationsverlauf zwischen zwei Einzelgaben im Vergleich zum vorhergehenden Dosierungsitnervall kaum noch, es ergibt sich ein periodischer Grenzverlauf, der gegeben ist durch:

$$y(t) = \frac{dk_a}{V(k_a-k_E)} \left(\frac{e^{-k_E t}}{1-e^{-k_E \tau}} - \frac{e^{-k_a t}}{1-e^{-k_a \tau}}\right),$$

für $0 \leq t \leq \tau$

Nach entsprechend häufiger Applikation schwankt die Blutspiegelkonzentration zwischen Maximum und Minimum der Grenzfunktion:

$$y_{max} = y(t_{max})$$

und

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_E} \ln \left(\frac{k_a}{k_E} \frac{1-e^{-k_E \tau}}{1-e^{-k_a \tau}} \right),$$

mit $y_{min} = y(0) = y(\tau)$

Mit diesen Gleichungen erhält man die Voraussetzungen zur Berechnung von Dosierungsschemata.

3. DER THERAPEUTISCHE BEREICH

In der Klinik stellt sich das Problem, zu festgelegten Zeiten eine Dosis zu verabreichen, die einen Blutspiegelverlauf oberhalb der minimalen Wirkschwelle sicherstellt, d.h., bei gegebenen pharmakokinetischen Parametern soll eine Dosis ermittelt werden, so daß die minimale asymptotische Grenzkonzentration y_{min} die therapeutische Schwelle t_{wl} überschreitet:

$$y_{min} = t_{wl}$$

daraus folgt für die Dosis

$$d = t_{wl} \frac{V(k_a - k_E)}{k_a} \left(\frac{(1-e^{-k_E})\ (1-e^{-k_a})}{e^{-k_E} - e^{-k_a}} \right)$$

Will man trotz Gabe einer Retardform bereits zu Therapiebeginn innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen, muß man eine Initialdosis d^+ applizieren, so daß die Blutspiegelkonzentration am Ende des ersten Dosierungsintervalles genau auf der therapeutischen Schwelle liegt:

$$y(d) = t_{wl}.$$

Daraus folgt für die Initialdosis:

$$d^+ = t_{wl} \frac{V(k_a - k_E)}{k_a} \quad \frac{1}{e^{-k_E} - e^{-k_a}}$$

Für die Beziehung zwischen Erhaltungs- und Initialdosis gilt:

$$d = d^+ (1-e^{-k_a}) (1-e^{-k_E}).$$

Bei vielen Medikamenten stellt sich jedoch ein weiteres Problem. Das therapeutische Fenster, d.h. der Bereich zwischen pharmakologischer Wirkung und toxischen Nebeneffekten, ist oftmals gering, so daß bei der Erstellung von Dosierungsschemata auch eine obere Grenzschwelle, t_{wu}, miteinbezogen werden muß.

Im Idealfall soll sich also der Konzentrationsverlauf während der gesamten Therapiedauer im therapeutischen Fenster bewegen.

Abhängig von den pharmakokinetischen Konstanten des Patienten, ist diese Forderung bei einem festen Dosierungsintervall nicht zu erfüllen. Bei kurzen Halbwertzeiten muß entweder öfter dosiert werden oder aber es muß gestattet sein, die minimale Wirkschwelle innerhalb eines Dosierungsintervalles zu unterschreiten.

Die Forderung zur Vermeidung toxischer Nebeneffekte lautet:

$$y_{max} = t_{wu}$$

Die Erhaltungsdosis berechnet sich dann nach

$$d = t_{wu} \frac{V(k_a - k_E)}{k_a} \left(\frac{e^{-k_e t_{max}}}{1 - e^{-k_E \tau}} - \frac{e^{-k_a t_{max}}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right)^{-1}$$

Hierdurch hat man erreicht, daß die toxische Schwelle nicht überschritten werden kann (Richter, Reinhardt).

4. DOSISERMITTLUNGEN MIT COMPUTERN

Mit Hilfe eines Computerprogrammes, in dem die grundlegenden Daten zur Berechnung von Dosierungsschemata verwendet werden, ist es möglich, anhand von einigen wenigen Blutspiegelmessungen jedem Patienten ein individuelles Dosierungsschema zuzuordnen. Als Vorinformation benötigt der Rechner nur den therapeutischen Bereich des betreffenden Medikamentes sowie das Gewicht des Patienten.

Ausgehend von gespeicherten Populationsdaten aus klinischen Studien berechnet der Computer zunächst eine Inititaldosis. Vor der zweiten Dosierung bestimmt man durch eine Blutspiegelmessung die Höhe der Pharmakonkonzentration und gibt diese Information an den Rechner, der mit dieser Zweitinformation eine neue Dosis berechnet. Nach einer hinreichend großen Anzahl von Meßpunkten findet der Rechner für jeden Patienten die optimale Dosis, die sich im weiteren Verlauf nicht mehr ändert. Zur Schätzung der Parameter werden sogenannte Baye'sche Verfahren (MPD-Schätzer) verwandt, die es erlauben, die Vorinformation zu benutzen. Liegen noch keine Meßwerte vor, so werden die Erwartungswerte der geschätzten Parameter der in Frage kommenden Population benutzt. Mit wachsender Zahl der Meßwerte werden die individuellen Parameter der Patienten immer genauer geschätzt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß Dosiskorrekturen bereits vorgenommen werden können, wenn nur ein Meßwert vorhanden ist.

Die Erstellung dieses Computerprogrammes wurde gefördert mit Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW.

4.1 FRAGESTELLUNG

Unter Zuhilfenahme des oben beschriebenen Computersimulationsprogrammes soll an ausgewählten Populationen und Individuen untersucht werden, optimale Dosierungsschemata für das einzelne Individuum zu ermitteln.

5.

5.1 POPULATIONSDOSIERUNGSSCHEMATA

Für viele Medikamente gilt, daß die pharmakokinetischen Parameter eines Patienten bezüglich dieser Substanz konstant sind und sich das Metabolisationsverhalten eines Patienten bei wiederholter Gabe derselben Substanz nicht ändert. Im Gegensatz zur relativen intraindividuellen Konstanz dieser Parameter (Walson) besteht aber eine große interindividuelle Variabilität und verschiedene Patienten reagieren auf identische Substanzen mit einem unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhalten.

Um Dosierungsschemata für Populationen zu erstellen, benötigt man Kriterien, die gewährleisten, daß möglichst viele Patienten optimal therapiert werden. Es soll die Forderung erfüllt sein, daß die Anzahl der Patienten, die mit dem Blutspiegelverlauf innerhalb des therapeutischen Fensters liegen, maximal sein soll. Kennt man die pharmakokinetischen Parameter einer Population, kann man für jeden individuellen Patienten die minimalen und maximalen Konzentrationen für eine bestimmte Dosis berechnen.

Bei Auftragung der Maximal- gegen die Minimalkonzentrationen erhält man für jeden Patienten einen Punkt in der y_{min}-y_{max}-Ebene, die in drei Bereiche gegliedert ist, einen unmöglichen Bereich, in dem y_{min} größer als y_{max} ist, den therapeutischen und den nichttherapeutischen Bereich. Durch Erhöhung der Dosis kann ein Punkt des nichttherapeutischen Bereiches in den therapeutischen Bereich verlagert werden. Die Anzahl der Patienten, deren Konzentrationsverlauf innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen, ist eine direkte Funktion der Dosis:

$$p = \frac{N_d}{N1},$$

wobei N_d die Anzahl der Patienten innerhalb des therapeutischen Fensters und N die Gesamtzahl der Patienten beschreibt.

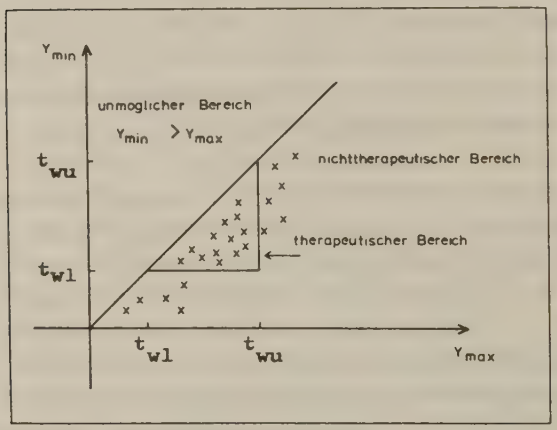

Abb. 3 (zitiert nach Richter)

Das therapeutische Bestreben wird somit auf die Aufgabe reduziert, den Faktor N_d zu maximieren.

5.1.1 ERWACHSENE

Unter Zugrundelegung von Literaturdaten wurde mit dem vorgenannten Computersimultationsprogramm zunächst eine Erwachsenenpopulation untersucht.

Die Daten stammen aus Arbeiten von Jonkman, Mitentko, Jenne und einer klinischen Studie aus der Universitätskinderklinik Düsseldorf.

Tabelle 1 zeigt die pharmakokinetischen Parameter dieser Population von 29 Probanden:

	V(l/kg)	k_E(1/h)	$t_{1/2}$(h)
Mittelwert	0.47	0.159	5.83
Standardabweichung	0.15	0.128	2.38
Median	0.44	0.118	5.90
Maximaler Wert	0.81	0.595	9.80
Minimaler Wert	0.25	0.071	1.20

Aus der oben aufgeführten Tabelle wird ersichtlich, daß Verteilungsvolumen, Eliminationskonstante und Halbwertzeit der Population relativ homogen sind, dennoch finden sich auch hier Individuen mit einer extrem kurzen Halbwertzeit (1.20 h). Dies zeigt, daß bei einer medikamentösen Therapie mit Theophyllinpräparaten auch bei einer Durchschnittspopulation mit größeren interindividuellen Schwankungen gerechnet werden muß.

Daraus folgen für einzelne Individuen der Population bei Anwendung eines durchschnittlichen Dosierungsschemas Pharmakonblutspiegelverläufe unterhalb des therapeutischen Bereiches, während bei anderen Probanden bei gleicher Dosierung bereits toxische Blutspiegelkonzentrationen erreicht werden.

Abbildung 4 und 5 zeigen den simulierten Verlauf der Blutspiegelkonzentrationen für zwei Probanden mit ungünstigen pharmakokinetischen Parametern.

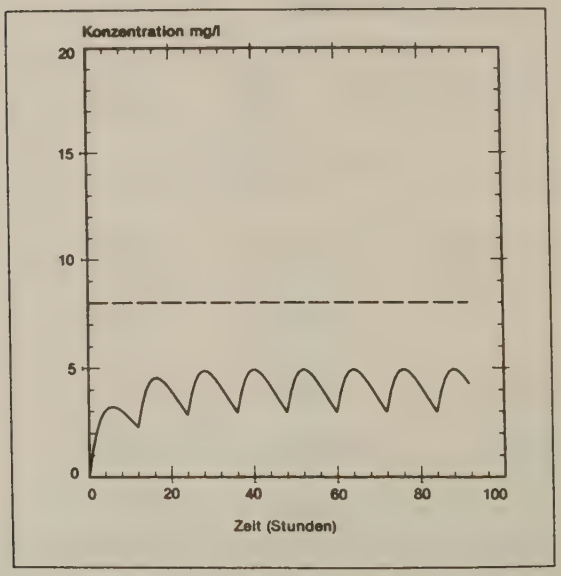

Abb. 4:
Bei zu großer Halbwertzeit und zu großem Verteilungsvolumen wird bei einer durchschnittlichen Dosierung (350mg alle 12h) eine Unterdosierung erzielt.

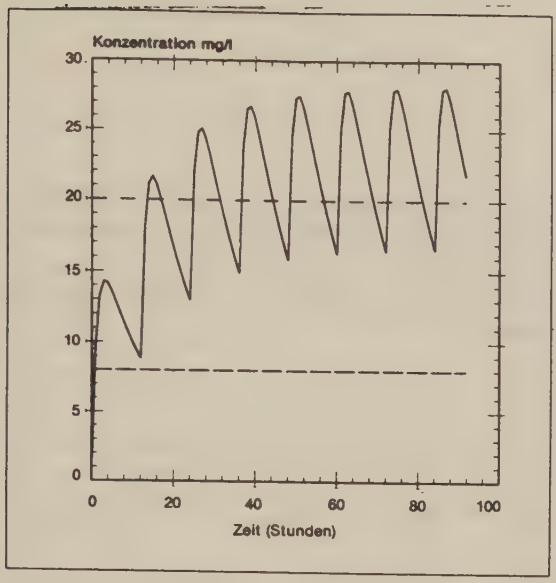

Abb. 5:
Bei zu langer Halbwertzeit und zu kleinem Verteilungsvolumen wird bei einer durchschnittlichen Dosierung (350mg alle 12h) eine Überdosierung bewirkt.

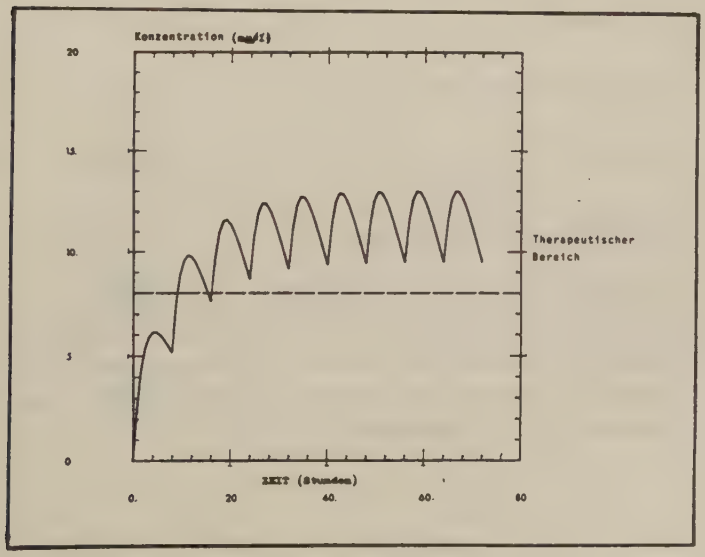

Abb. 6:
Dosis: 340 mg alle 8h: Optimaler Blutspiegelverlauf, bereits nach der zweiten Applikation ist der therapeutische Bereich erreicht.

5.1.2 KINDER

Analog zur Erwachsenenpopulation wurden die pharmakokinetischen Daten einer Kinderpopulation untersucht.

Tabelle 2 zeigt die Parameter der Säuglingspopulation von 13 Individuen:

	V(l/kg)	k_E(l/h)	$t_{1/2}$(h)
Mittelwert	0.56	0.160	4.77
Standardabweichung	0.14	0.052	1.54
Median	0.55	0.158	4.40
Maximaler Wert	0.83	0.377	7.90
Minimaler Wert	0.38	0.088	2.50

Neben der durch die oben beschriebenen Daten charakterisierten Säuglingspopulation wurden des weiteren 19 frühgeborene Kinder untersucht.

Tabelle 3 zeigt die Parameter der Frühgeborenenpopulation:

	V(l/kg)	k_E(l/h)	$t_{1/2}$(h)
Mittelwert	0.75	0.297	26.79
Standardabweichung	0.59	0.011	10.97
Median	0.54	0.029	24.20
Maximaler Wert	2.86	0.055	54.00
Minimaler Wert	0.19	0.013	12.60

Es ist evident, daß die Gruppe der Kinder in ihrer Gesamtheit (Säuglinge und Frühgeborene) durch eine extrem inhomogene Struktur ihrer pharmakokinetischen Parameter gekennzeichnet ist, hier differieren z.B. die Halbwertzeiten zwischen 2.50 und 54.00 Stunden ! Pauschale Dosierungsschemata müssen hier zwangsläufig zu gefährlichen Fehldosierungen führen.

Abbildung 7 zeigt den Blutspiegelverlauf für eine allgemeine Dosierung bei einem frühgeborenen Kind:

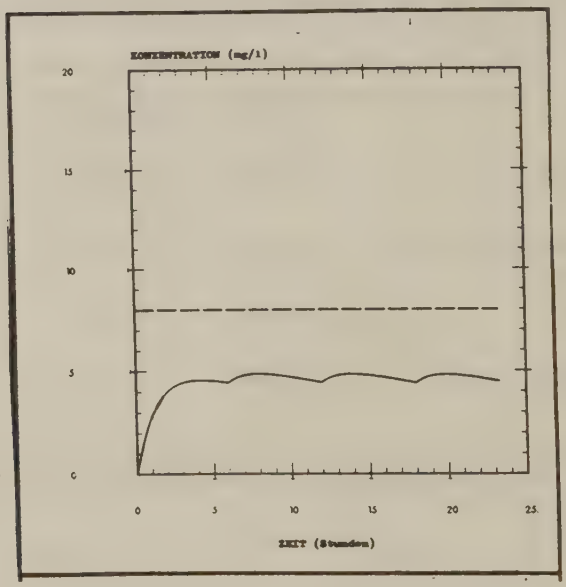

Abb. 7

Theophyllinunterdosierung bei einem frühgeborenen Kind. Bei einer langen Halbwertzeit (22.00h) wird bei Applikation einer Initialdosis von 6.90mg/kg und Erhaltungsdosen von 1.15mg/kg alle 6 Stunden der therapeutische Bereich nicht erreicht. Die lange Halbwertzeit führt nicht - wie zu erwarten wäre - zu einer toxischen Konzentration, da das Verteilungsvolumen (1.15 l/kg) diesem Effekt entgegenwirkt und im gezeigten Beispiel überwiegt.

5.2 OPTIMALE DOISERUNGEN FÜR SUBPOPULATIONEN

5.2.1 ERWACHSENE

Die in Tabelle 1 dargestellten Parameter der Erwachsenenpopulation wurden dazu benutzt, um für diese Population optimale Dosierungen zu erreichen. Die Computeranalyse liefert Diagramme (s. U.), die sich für jeden therapeutischen Bereich und jedes gewünschte Dosierungsintervall erstellen lassen. Hierbei wird jeweils die Dosis als optimal ermittelt, bei der die Anzahl der Probanden mit Blutspiegelkonzentrationen im therapeutischen Bereich maximal ist.

Vergrößerungen des therapeutischen Bereiches gehen folglich mit einer Zunahme der Anzahl von Probanden innerhalb des therapeutischen Bereiches einher.

Die folgenden Abbildungen stellen exemplarisch derartige Diagramme dar.

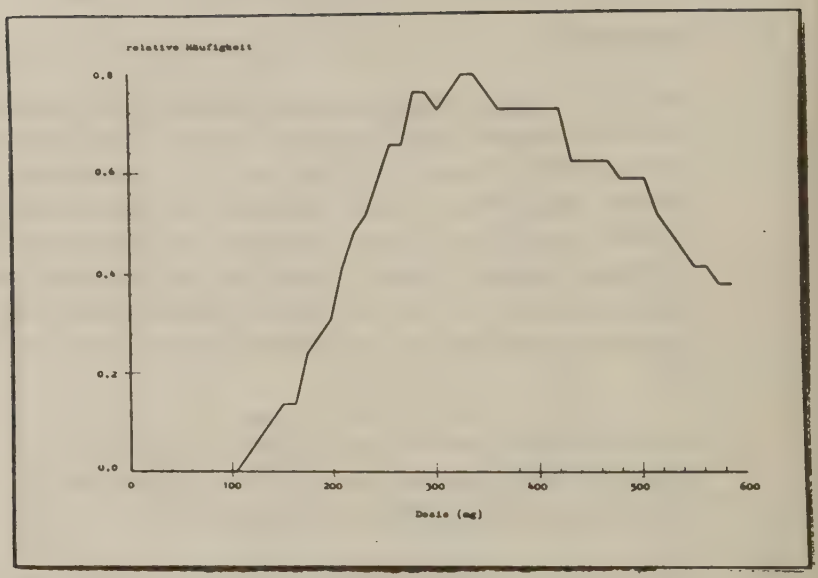

Abb. 8:
Anteil der Probanden, deren Blutspiegelkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereiches zwischen 8mg/l und 20mg/l liegen, dargestellt als Funktion der Dosis.
Bei einem Dosierungsintervall von 8 Stunden und einer Dosis von etwa 340mg beträgt die relative Häufigkeit für Probanden innerhalb des therapeutischen Bereiches p=0.8.

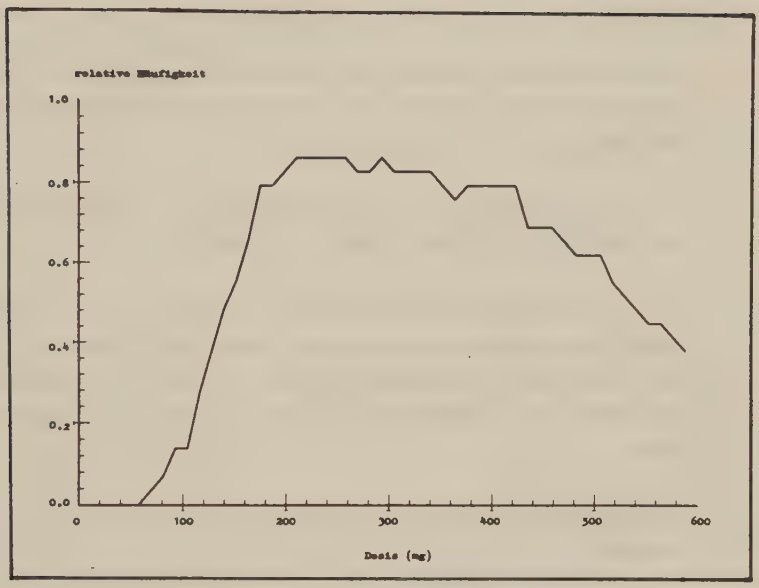

Abb. 9:
Erweitert man den therapeutischen Bereich auf 5mg/l bis 20mg/l, erhöht sich der Anteil der Probanden in diesem Bereich. Bei einer optimalen Dosis von etwa 230mg und einem Dosierungsintervall von 8h beträgt die relative Häufigkeit für Patienten innerhalb des therapeutischen Bereichs p=0.85.

5.2.2 KINDER

In gleicher Weise wie die Erwachsenenpopulation wurden Diagramme für optimale Theophyllindosierungen bei Kindern erstellt.

Es wurde wiederum zwischen Säuglingen und Frühgeborenen differenziert (siehe Tabelle 1 und 2).

Für die Frühgeborenenpopulation konnten keine optimalen Populationsdosierungsschemata ermittelt werden, hierfür war die Anzahl der Probanden zu gering, andererseits die Streuung der pharmakokinetischen Parameter (Tabelle 3) zu groß.

Abbildung 10 zeigt ein Populationsdiagramm der Säuglingsgruppe:

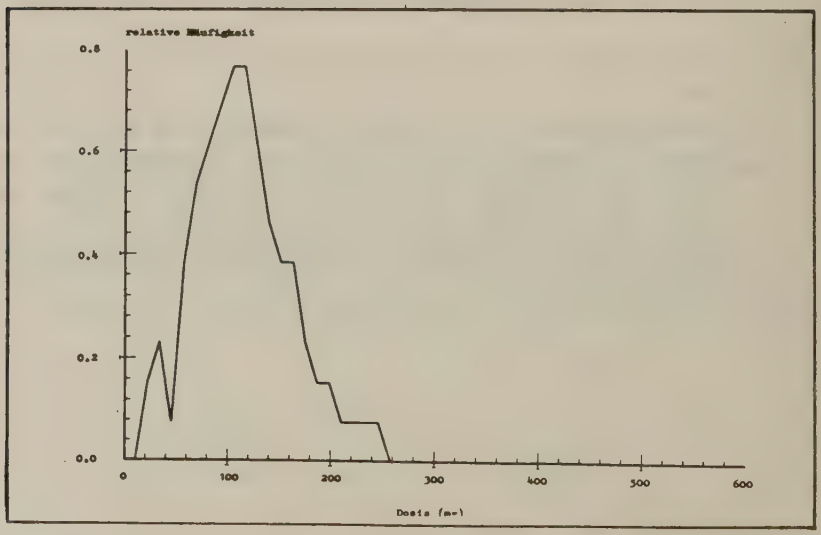

Abb. 10:
Bei einem therapeutischen Bereich zwischen 8mg/l und 20mg/l und einem Dosierungsintervall von 8h liegt die optimale Dosis bei etwa 110mg, hierbei beträgt die relative Häufigkeit für Probanden im therapeutischen Bereich p=0.76 (auf der Basis von 13 Probanden).

Für die Gruppe der Frühgeborenen ergeben sich die folgenden Kurvenverläufe:

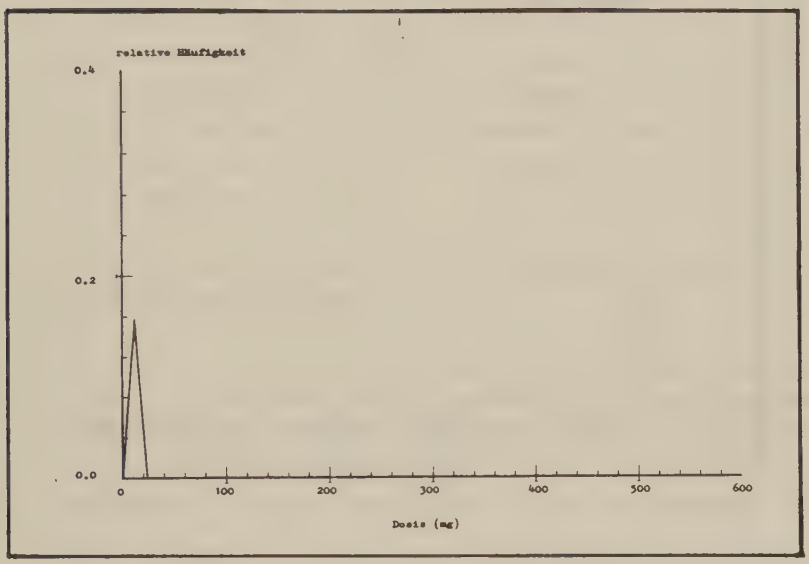

Abb. 11:
Populationsdosierungsdiagramm für Frühgeborene, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l.
Bei einer "optimalen" Dosis von etwa 10mg alle 8h beträgt die relative Häufigkeit der Population im therapeutischen Bereich nur p=0.16, d.h., es befindet sich nur einer von neunzehn Probanden im gewünschten Bereich.

Auch eine Vergrößerung des therapeutischen Bereiches bewirkt keine signifikante Verbesserung des Populationsverhaltens:

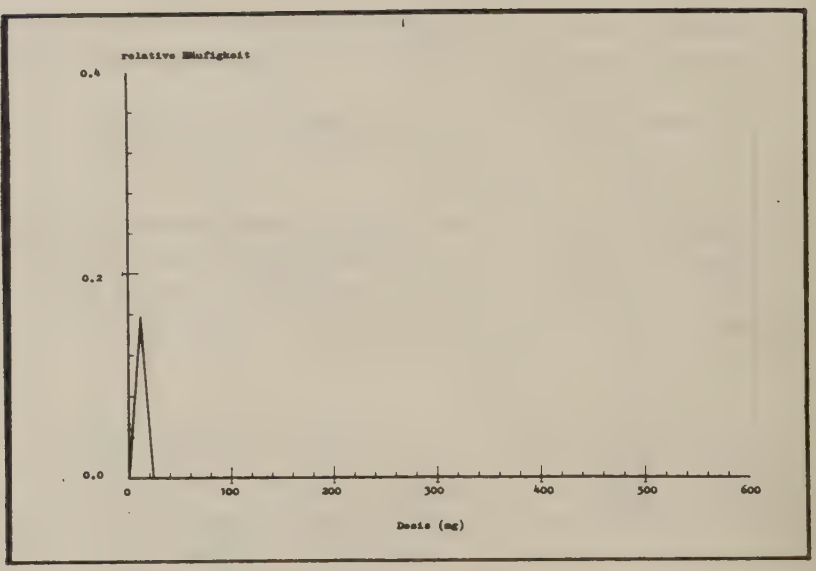

Abb. 12:
Gleiche Population wie in Abbildung 11, Erweiterung des therapeutischen Bereiches auf 5mg/l bis 20mg/l.
Eine Zunahme der Anzahl der Probanden innerhalb des therapeutischen Bereiches ist nicht erkennbar.

Die Erstellung brauchbarer Populationsdosierungsschemata für Frühgeborene erfordert offenbar eine erheblich höhere Probandenzahl, dennoch wird die Abweichung individueller Parameter einzelner Patienten weiterhin zu beträchtlichen Dosisschwankungen führen.

Aus diesen Gründen sollte deshalb eine adaptive Kontrolle der Theophyllinmedikation am Individuum erfolgen.

5.3 MÖGLICHKEIT DER ADAPTIVEN KONTROLLE AN AUSGEWÄHLTEN BEISPIELEN

Aus den vorbeschriebenen Populationen wurden einzelne Individuen exemplarisch ausgewählt, um hier adaptiv kontrollierte Blutspiegelverläufe zu demonstrieren. Nach Applikation einer Initialdosis, die der Computer anhand des Gewichtes des Patienten und den gespeicherten Populationsparametern ermittelt, wird die Theophyllinkonzentration im Blut bestimmt.

Dem Rechner dient dieser Wert als weiterer Faktor für die nächste Dosisschätzung.

Im Regelfall werden nur wenige Blutspiegelmessungen benötigt, bis das Programm die pharmakokinetischen Parameter des Patienten ermittelt hat, so daß weitere Dosiskorrekturen entfallen und der Patient sich im steady state befindet.

Die folgenden Diagramme zeigen Computersimultationsverläufe für adaptiv kontrollierte Theophyllinmedikationen bei einzelnen Probanden.

Für die dargestellte Simulation gilt als Bedingung, daß zu definierten Zeitpunkten der Theophyllinblutspiegel bestimmt werden kann, in den gezeigten Beispielen erfolgt eine Bestimmung im zweistündigen Intervall.

Dies setzt ein verzögerungsfrei arbeitendes Labor mit der entsprechenden Ausstattung voraus, da schon bei kurzfristig längeren turn-over-Zeiten vom Labor zur Klinik das Programm nicht mehr präzise arbeiten kann.

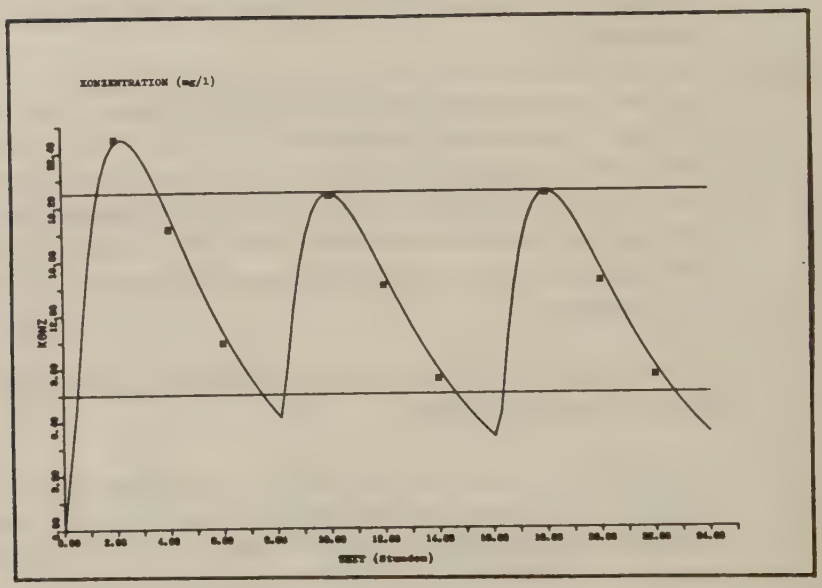

Abb. 13:
Erwachsener Proband, 76.60 kg, Halbwertzeit 2.40 h. Dosierungsintervall 8 h, therapeutishcer Bereich 8mg/l bis 20mg/l.
Initialdosis 542.84mg, der Proband befindet sich im toxischen Bereich. Nach der ersten Applikation werden in zweistündlichem Rhythmus drei Blutspiegelbestimmungen vorgenommen und dem Rechner zur Verfügung gestellt.

Die zweite Dosis ist adaptiv kontrolliert: 376mg. Bereits im weiteren Verlauf ändert sich die Dosis nur noch geringfügig und nach der dritten Applikation hat der Rechner die optimale Dosis von 392mg alle 8 Stunden für den Patienten ermittelt.

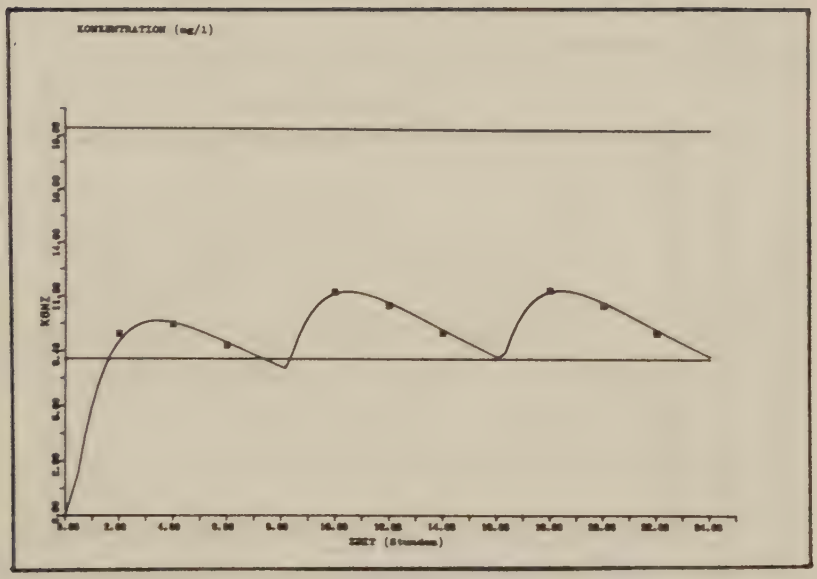

Abb. 14:
Erwachsener Proband, 62.0 kg, Halbwertzeit 8.6 h, Dosierungsintervall 8 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l.
Initiadosis 517.33mg, Erhaltungsdosis für Blutspiegelverläufe im steady state von 263mg alle 8 Stunden.

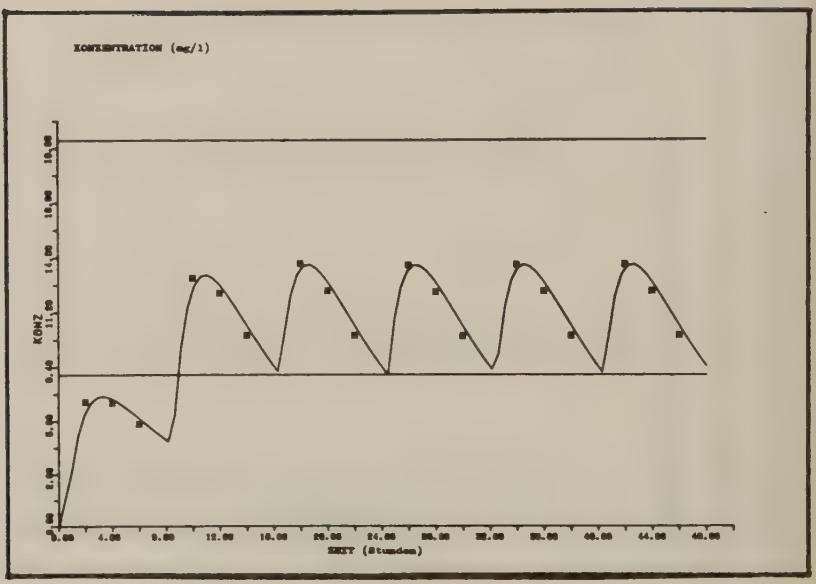

Abb. 15:
Säugling, 9.0 kg, Halbwertzeit 5.9 h, Dosierungsintervall 8 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l. Initialdosis 63.78mg, optimale Dosis nach drei Blutspiegelwerten von 70.30 mg alle 8 Stunden.

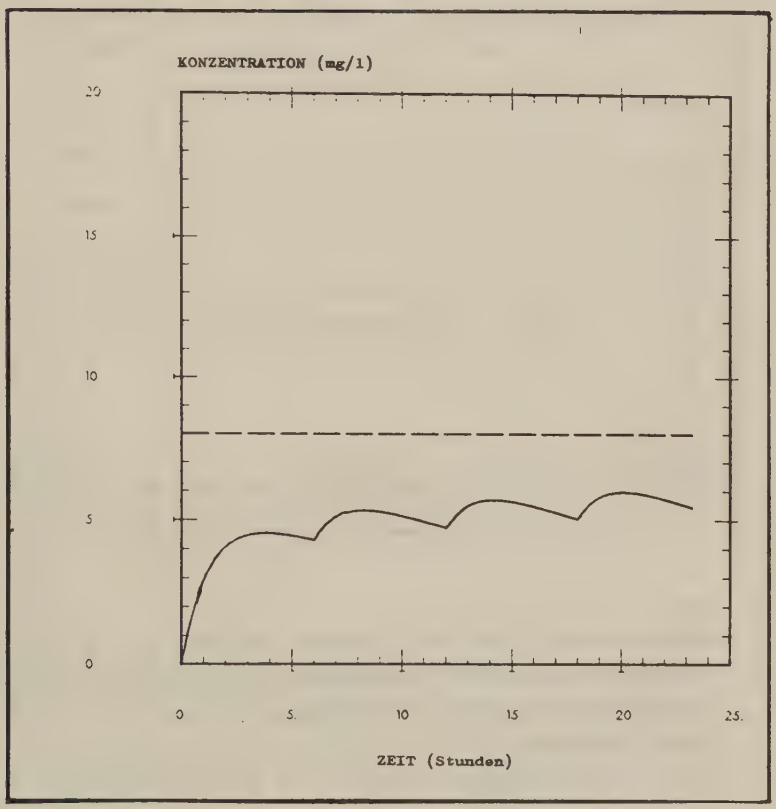

Abb. 16:
Frühgeborenes, 1.84 kg, Halbwertzeit 15.0 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l, Dosierung nach üblichem Dosierungsschema mit einer Initialdosis von 11.04 mg und Erhaltungsdosen von 3.68 mg alle 6 h. Es resultiert eine Unterdosierung.

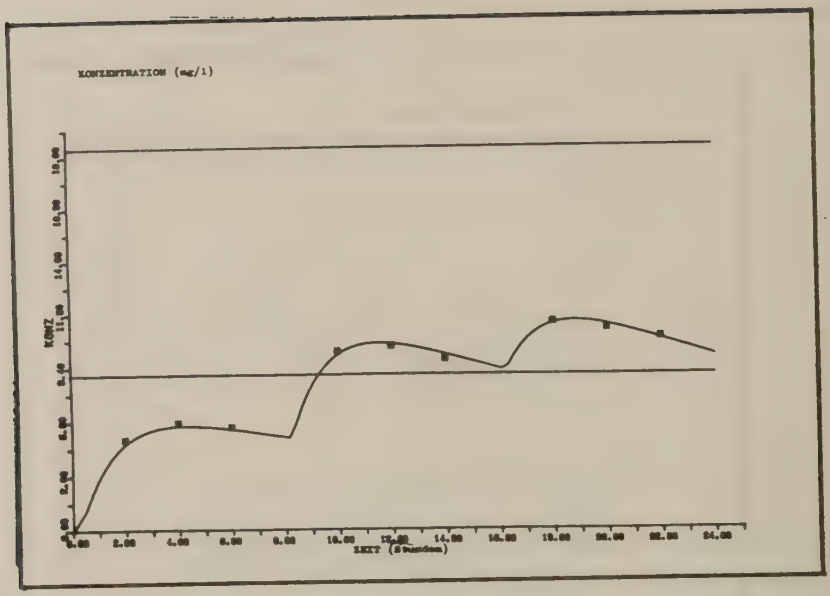

Abb. 17:
Frühgeborenes, gleicher Proband wie Abb. 16, adaptiv kontrollierte Dosierung, Dosierungsintervall 8 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l.
Adaptive Dosierung mit einer Initialdosis von 13.04 mg und einer Erhaltungsdosis von 7.0 mg alle 8 Stunden.

Die vorbeschriebenen Beispiele legen dar, daß sowohl für die Gruppe der Kinder als auch die der Erwachsenen adaptiv kontrollierte Theophyllinmedikationen zu Blutspiegelverläufen im therapeutischen Bereich führen. Hierzu sind nur einige wenige Blutspiegelmessungen erforderlich.

Selbst bei einer bedingten Fehlsteuerung des Programmes durch "Verfälschung der Meßwerte", d.h. Überlagerung normalverteilter Fehler (die Standardabweichungen sind in den Legenden der Abbildungen vermerkt), findet der Rechner die optimale Dosis für einen Probanden:

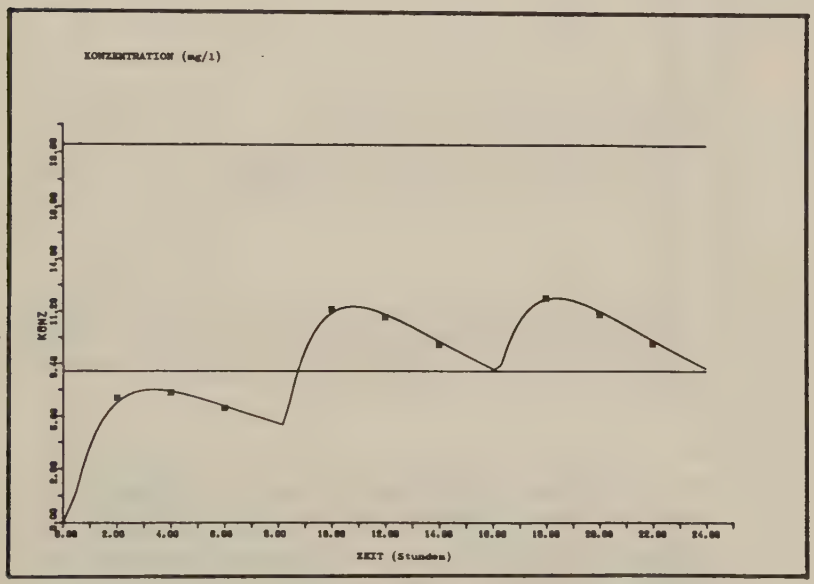

Abb. 18
Erwachsener, 73.00 kg, Halbwertzeit 7.9 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l, Dosierungsintervall 8 h, adaptiv kontrolliertes Dosierungsschema mit einer Initialdosis von 517.33 mg und Erhaltungsdosen von 410 mg alle 8 Stunden.

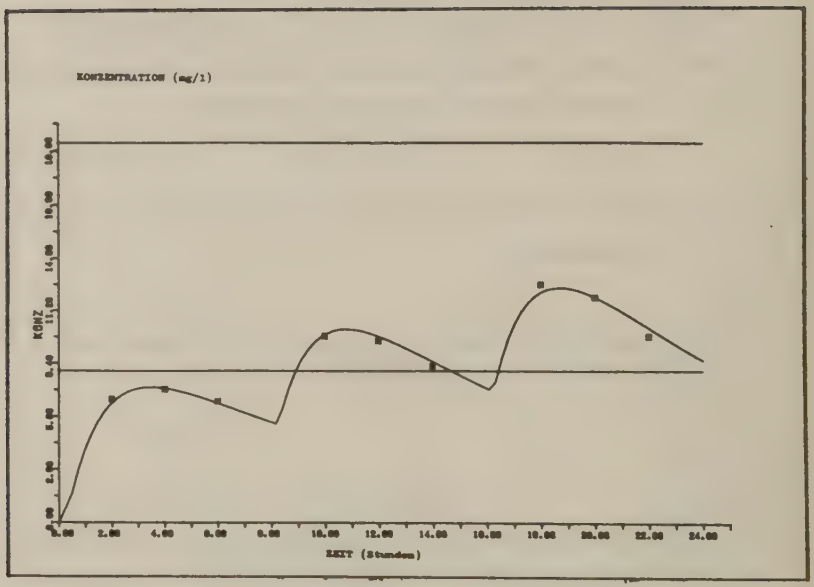

Abb. 19:
Gleicher Patient wie Abb. 18, adaptiv kontrolliertes Therapieschema, Blutspiegelmeßwerte verfälscht mit einer Standardabweichung von 2.00, Initialdosis von 517.33 mg, Erhaltungsdosis 427 mg alle 8 h.
Der Proband befindet sich trotz verfälschter Meßwerte innerhalb des therapeutischen Bereiches.

Abschließend zeigt Abbildung 20 ein Beispiel für eine adaptiv kontrollierte Theophyllinmedikation, hierbei handelt es sich nicht um eine Simultation, Blutspiegelkonzentrationen wurden real bestimmt und mit dem vom Computer geschätzten Kurvenverlauf verglichen.

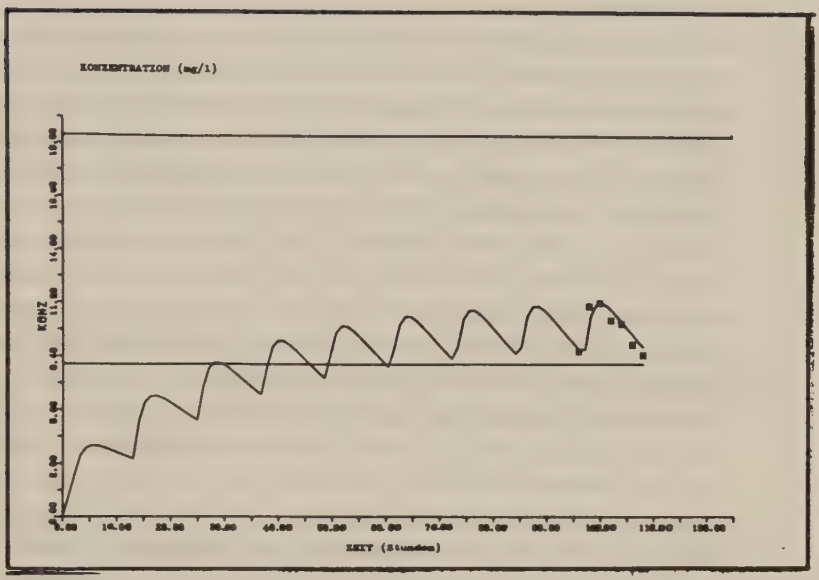

Abb. 20
Erwachsener, 82.00 kg, Halbwertzeit 1.02 h, therapeutischer Bereich 8mg/l bis 20mg/l, Dosierungsintervall 12.00 h, jeweils 400.00 mg Bronchoretard mite^{R}.
Im steady state wurden die vom Computer geschätzten Theophyllinspiegelkonzentrationen mit unter Realbedingungen gewonnenen Meßwerten verglichen. Der Kurvenverlauf zeigt eine gute Anpassung des Graphen an die Meßwerte. Geschätzte und bestimmte Konzentrationsparameter differieren nur geringfügig (Steffens).

6. DISKUSSION

Mit den im Ergebnisteil dargestellten Verfahren sollte versucht werden, Möglichkeiten für optimierte Theophyllinmedikationen unter klinischen Bedingungen darzustellen, so daß der Therapeut nicht wie bisher gezwungen ist, ausschließlich anhand von Mittelwerten pharmakokinetischer Parameter begrenzter Populationen Dosisschätzungen vorzunehmen, da Dosierungsschemata mit einer solchen Datengrundlage fast ausschließlich für "Mittelwertpatienten" zutreffen. Dies bedingt, daß die Anzahl der Patienten mit Blutspiegelverläufen innerhalb des therapeutischen Bereiches nicht maximal ist. Gerade dieser Faktor ist aber Grundlage für die Berechnung genereller Dosierungsempfehlungen. Auf Grund der großen interindividuellen Variabilität pharmakokinetischer Parameter ist es sinnvoll, Dosierungsschemata für einzelne Patienten zu entwickeln, die das individuelle pharmakokinetische Verhalten berücksichtigen.

Einzelne stichprobenartige Blutspiegelmessungen reichen aber hierfür nicht aus.

Die Gefahr von Unterdosierungen und Serumkonzentrationen jenseits des toxischen Bereiches kann beträchtlich gesenkt werden, wenn Blutspiegelmessungen und computergesteuerte adaptive Kontrollprogramme verwandt werden, wobei jedoch der klinische Aspekt des Patienten, der einer Theophyllinmedikation unterzogen wird, nicht vernachlässigt werden darf.

Die vorgenannten Beispiele zeigen, daß derartige, adaptiv kontrollierte Dosierungsschemata in der Lage sind, eine individuelle medikamentöse Einstellung des Patienten zu erleichtern.

Dabei muß bedacht werden, daß bei der vorgelegten Untersuchung mathematische Modelle mit definierten Rahmenbedingungen zur Anwendung kamen. Voraussetzung der dargestellten Simulation war zunächst die Zugriffsmöglichkeit zu einer Großrechenanlage, darüber hinaus wird ein nur an größeren Kliniken zur Verfügung stehendes Labor benötigt, insbesondere die Datenübermittlung von Labor zu Klinik und Rechner, die sogenannte turn-over-Zeit muß konstant sein, da ansonsten beträchtliche Fehlschätzungen des Computers zu erwarten sind.

Zwar konnte gezeigt werden, daß auch unter Einbringung normalverteilter Meßfehler noch Konzentrationsverläufe innerhalb des therapeutischen Bereiches vorliegen, doch wurde bei den benutzten Daten ansonsten Abwesenheit von Störfaktoren postuliert.

Die Notwendigkeit von multiplen Medikationen wegen Zweiterkrankungen und das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen blieb ebenso wie mögliche Interaktionen durch veränderte Nahrungsaufnahme, Modifikation des Patientenverhaltens z.B. Nikotinkarenz oder vergleichbaren Komplikationsfaktoren unberücksichtigt.

Die endgültige Überprüfung der Praktikabilität von adaptiv gesteuerten Dosierungsschemata bleibt zukünftigen Anwendungen unter den Bedingungen des klinischen Alltags vorbehalten, wobei es möglich sein wird, hier bereits in naher Zukunft auf Kleinrechner zurückzugreifen, so daß nicht nur Universitätskliniken dieses Verfahren anwenden können.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Theophyllin ist als bronchospasmolytische Substanz seit fast fünfzig Jahren in die klinische Therapie eingeführt. Bei der Therapie mit Theophyllinpräparaten stellt sich seither das Problem beträchtlicher interindividueller Blutspiegelschwankungen beim einzelnen Patienten, so daß die bisher angewandten "mittleren" Dosierungsschemata optimiert werden sollten.

Dies ist möglich, wenn man sich adaptiver Kontrollverfahren bedient, die mit computergestützten Schätzverfahren und Blutspiegelmessungen individuelle Dosierungen unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Parameter von Patientenpopulationen und Individuen erlauben.

Anhand ausgewählter Literaturdaten werden für unterschiedliche Populationen und Individuen optimierte Theophyllindosierungsschemata entwickelt. Dieses aufwendige Verfahren kann augenblicklich fast ausnahmslos nur an Universitätskliniken angewandt werden und bedarf noch einer weiteren Überprüfung in der Praxis des klinischen Alltags.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahrens, J.
Die klinische Pharmakologie des Theophyllins
Wiener Symposium 1978, 107-114

2. Aranda, J.V., Turmen, T., Sasyiuk, B.I.
Pharmacokinetics of Diuretics and Methylxanthines in the Neonate
Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 55-63, 1980

3. Aranda, J.V. et al.
Pharmacokinetic Aspects of Theophylline in Premature Newborns
N. Engl. J. Med., Vol. 295, 413-416, 1976

4. Aranda, J.V. et al.
Eifficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant
The Journal of Pediatrics, Vol. 90, 467-472, 1977

5. Boutroy, M.J. et al.
Caffeine, a metabolite of theophylline during the treatment of apnea in the premature infant
The Journal of Pediatrics, Vol. 94, 996-998, 1979

6. Bell, T., Bigley, J.
Sustained-Release Theophylline Therapy for Chronic Childhood Asthma
Pediatrics, Vol. 62, 352-358, 1978

7. Chrzanowski, F.A. et al.
Kinetics of intravenous theophyllin
Clinical Pharacology and Therapeutics, Vol. 22, 188-195, 1977

8. Cook, C.E. et al.
Theophylline radioimmunoassay: Synthesis of antigen and characterization of antiserum
Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol., Vol. 13, 497, 1976

9. Dost, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
Stuttgart: Georg Thieme 1968

10. Gladtke, E., von Hattingberg, H.M.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

11. Ginchansky, E., Weinberger, M.
Relationship of theopyhlline clearance to oral dosage in children with chronic asthma
The Journal of Pediatrics, Vol. 91, 655-660, 1977

12. Giacoia, G., Jusko, W.J., Menke. J., Koup, J.R.
Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea
The Journal of Pediatrics, Vol. 89, 829-832, 1976

13. Hendeles, L., Weinberger, M., Wyatt, R.
Guide to Oral Theophylline Therapy in the Treatment of Chronic Asthma
Am. J. Dis. Child., Vol. 132, 876-880, 1978

14. Hilligoss, D.M., Jusko, W.J., Koup, J.R., Giacoia, G.
Factors Affecting Theophylline Pharmacokinetics in Premature Infants with Apnea
Dev. Pharmacol. Ther., vol. 1, 6-15, 1980

15. Jacobs, M.H., Senior, R.M., Kessler, G.
Clinical Experience with Theophylline - Relationships Between Dosage, Serum Concentration, And Toxicity
JAMA, Vol. 235, 1983-1986, 1976

16. Jenne, J.W. et al.
Pharmacokinetics of theophylline
Clinical Pharmacology and Thrapeutics, Vol. 13,
349-360, 1972

17. Jonkman, J.H.G. et al.
Disposition and Clinical Pharmcokinetics of
Theophylline After Adminstration of a New Sustained
Released Tablet
Eur. J. Clin. Pharmacol., Vol. 21, 39-44, 1981

18. Latini, R. et al.
Kinetics and Efficacy of Theophylline in the
Treatment of Apnea in the Premature Newborn
Eur. J. Clin. Pharmacol., Vol. 13, 203-207, 1978

19. Loughnan, P.M. et al.
Pharmacokinetic analysis of the disposition of
intravenous theophylline in young children
The Journal of Pediatrics, Vol. 88, 874-879, 1976

20. May, C.D.
History of the introduction of theophylline into
treatment of asthma
Clin. Allergy, Vol. 4, 211, 1974

21. Mitenko, P.A., Ogilvie, R.I.
Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with
observations on theophylline kinetics
Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 13,
329-335, 1972

22. Mitenko, P.A., Ogilvie, R.I.
Pharmacokinetics of intravenous theophylline
Clinical Pharcology and Therapeutics, Vol. 14,
509-513, 1973

23. Neese, A.L., Soyla, L.F.
Development of a radioimmunassay for theophylline
Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 21, 633-641, 1977

24. Ogilvie, R.I.
Clinical Pharmcokinetics of theophylline
Clinical Pharmcokinetics, Vol. 3, 263-293, 18978

25. Piafsky, K.M., Sitard, D.S. et al.
Theophylline kinetics in acute pulmonary edema
Clinical Pharmacology and therapeutics, Vol. 21, 310-316, 1977

26. Powell, J.B., Thiercelin, J.F. et al.
The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition
Am. Rev. Resp. Dis., Vol. 116, 17, 1977

27. Richter, O., Trampisch, H.J.
Pharmakokinetische Modelle für die Interaktionen von Arzneimitteln bei der Distribution und Elimination

28. Richter, O., Reinhardt, D., Stutzinger, W.
Problematik der Entwicklung von Dosierungsschemata für medikamentöse Behandlungen im Kindesalter
Monatsschrift für Kinderheilkunde, Vol. 131, 63-65, 1983

29. Richter, O.
Computergestütztes Drug Monitoring zur Ermittlung optimaler genereller und individueller Dosierungsschemata
in: Theophyllin - Optimierung der Therapie in Klinik und Praxis.
Neu Isenburg: I.M.P. 1983

30. Richter, O., Reinhardt, D.
Methods for evaluating optimal dosage regimens and their application to theophyllin
Int. Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 20, 569-575, 1982

31. Rosen, J.P. et al.
Theophylline Pharmacokinetics in the Young Infant
Pediatrics, Vol. 64, 248-251, 1979

32. Schack, J.A., Waxler, S.H.
An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues
J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 97, 283, 1949

33. Steffens, E., persönliche Mitteilung, Klinge GmbH, München

34. Weinberger, M.
Theophylline for treatment of asthma
The Journal of Pediatrics, Vol. 92, 1-7, 1978

35. Weinberger, M., Hendeles, L.
Pharmacotherapy of asthma
The Journal of the Maine Medical Association, Vol. 67, 255-267, 1976

36. Weinberger, M., Bronsky, E.A.
Evaluation of oral bronchiodilator therapy in asthmatic children
Pediatric Pharmacology and Therapeutics, Vol. 84, 421-427, 1974

37. Weinberger, M. et al.
Intravenous aminophylline Dosage
JAMA, Vol. 235, 2110-2113, 1976

38. Weinberger, M., Ginchansky, E.
Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children
The Journal of Pediatrics, Vol. 91, 820-824, 1977

39. Walson, P.D., Shunk, R.C., Taussig, L.M.
Intrapatient variability in theophylline kinectics
The Journal of Pediatrics, Vol. 91, 321-324, 1977

Lebenslauf

1959 Geburt in Mülheim a.d. Ruhr, Besuch der Volks- und Realschule in Mülheim, danach Wechsel zum Gymnasium, 1977 Ablegung des Abiturs, Aufnahme des Hochschulstudiums zunächst an der Ruhruniversität in Bochum, dann Immatrikulation an der Universität Düsseldorf im Fach Medizin.
Ablegung der Ärztlichen Prüfung im Mai 1984 in Düsseldorf, Approbation im gleichen Monat.
Seither als Arzt tätig.